

dd-289539

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER  
SECONDARY ACCESSION  
TITLE

91-282085/39  
C91-122267  
11-Acetyl-phenyl-17-alkoxymethyl-estra-4,9-diene-3-one(s) - which are anti-gestagens used as abortifacients

DERWENT CLASSES  
ADDED WORDS  
PATENT ASSIGNEE

B01  
OESTRADIENE OESTRONE  
(MIKR-) ZENT MIKROBIOL EXPE; (DEAK ) ZENT  
MOLEKULAR AKAD WISS

INVENTORS

KASCH H, KURISCHKO A, PONSOLD K, RECK G,  
ROHRIG H, SCHUBERT G

PRIORITY

89.10.12 89DD-333526

NUMBERS

1 patent(s) 1 country(s)

PUBLICATION DETAILS

DD-289539 A 91.05.02 \* (9139)

APPLICATION DETAILS

89DD-333526 89.10.12

SECONDARY INT'L. CLASS.

C07J-001/00

ABSTRACT

DD-289539 A

Prodn. of new 11beta-acetylphenyl  
-17alpha-alkoxymethyl-estra-4,9-diene-3-ones  
(I) comprises reacting  
3,3-dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17-one  
(II) with a trimethylsulphonium halide and a  
base in a solvent, treating the resulting  
17-spiro-oxirane (III) with an alkali  
alkoxide in an absolute alcohol, epoxidising  
the 17alpha-alkoxymethyl-17beta-hydroxy  
-estra-5(10),9(11)-diene (IV) obtd. with  
hydrogen peroxide, reacting the resulting  
5alpha,10alpha-epoxide (V) with magnesium  
1-(4-bromophenyl)-ethanone 1,1-ethylene ketal  
in a Grignard reaction in the presence of a  
cuprous salt and hydrolysing the  
11beta-substd. phenyl-17alpha  
-alkoxymethyl-estra-9-en-5alpha,17beta-diol  
(VI) obtd. and opt. converting the resulting  
(I) (R1 = H) into an ester or urethane.

In formulae, R1 = H, COR2 or CONHR3; R2  
= H or 1-6C alkyl; R3 = H, 1-4C alkyl or  
aryl; provided that R2 is not methyl when R1  
is H.

USE/ADVANTAGE - Cpds. (I) have  
antigestagen activity and are used as  
abortifacients. Cpds. (I) are more active  
than RU 38486 (Mifepriston; RTM). In tests on  
rats they showed 100% abortive activity at 2  
mg s.c. compared with 3 mg s.c. for RU 38486.

(8pp Dwg.No 0/0)



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 289 539 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1

Patentgesetz der DDR

vom 27.10.1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 J 1/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 J / 333 526 4

(22) 12.10.89

(44) 02.05.91

- (71) Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE  
 (72) Schubert, Gerd, Dr. rer. nat.; Ponsold, Kurt, Prof. Dr. rer. nat. habil.; Röhrig, Heidemarie; Kasch, Helmut, Dr. rer. nat.; Kurischko, Anatoli, Dipl.-Physiologe; Reck, Günther, Dr. rer. nat., DE  
 (73) Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, O - 6900 Jena; Zentralinstitut für Molekularbiologie der Akademie der Wissenschaften, O - 1115 Berlin-Buch, DE  
 (74) Akademie der Wissenschaften, ZIMET, Beutenbergstraße 11, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxy-methyl-estra-4,9-dien-3-onen(55) Estrane; 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-diene; Antigestagene; Fertilitätskontrolle; Arzneimittel

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estr-4,9-dien-3-onen, die als potentielle Mittel für die Fertilitätskontrolle für die pharmazeutische Industrie von Interesse sind. Bei dem chemischen Verfahren wird ein als 3-Ketal geschütztes Estra-5(10),9(11)-dien-17-eton in ein entsprechendes 17 $\beta$ -Spiro-1',2'-oxiran umgewandelt, das mit Alkoholaten in 17 $\alpha$ -Alkoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-5(10),9(11)-diene überführt wird. Die 5(10)-Doppelbindung der 17 $\alpha$ -Alkoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-5(10),9(11)-diene werden stereoselektiv zu 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxiden umgesetzt, diese durch Grignardreaktion mit p-substituierten Arylmagnesiumbromiden zu 11 $\beta$ -arylsubstituierten 5 $\alpha$ -Hydroxystrenen geöffnet und unter sauren Bedingungen zu 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-onen hydrolisiert werden, deren 17 $\beta$ -Hydroxylgruppe durch Acylierungsmittel verestert oder in ein 17 $\beta$ -Urethan umgewandelt wird.

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I, worin R einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen Acylrest COR<sup>2</sup> oder Urethanrest CONHR<sup>3</sup>, R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Arylrest darstellen (mit Ausnahme, wenn R<sup>1</sup> = H und R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> bedeuten), gekennzeichnet dadurch, daß man
  - a) 3-Ketale des Estra-5,(10),9(11)-dien-17-on mit Trimethylsulfoniumhalogenid und Basen in Lösungsmitteln zu 17-Spiro-1',2'-oxiranen umsetzt,
  - b) diese mit Alkalialkoholaten in absoluten Alkoholen zu den 17 $\alpha$ -Alkoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dienen umsetzt,
  - c) diese durch Epoxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in die 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxy-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-9(11)-en-17 $\beta$ -ole überführt,
  - d) diese mit 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1,-ketalen und Magnesium nach Grignard in Gegenwart von Cu-I-Salzen zu den 11 $\beta$ -arylsubstituierten-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diolen umsetzt sowie
  - e) diese unter sauren Bedingungen zu den 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-onen hydrolisiert und aus letzteren gegebenenfalls die 17 $\beta$ -Ester oder 17 $\beta$ -Urethane von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen herstellt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man im Verfahrensschritt a) als 3-Ketal des Estra-5,(10),9(11)-dien-17-on das 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17-on II mit Trimethylsulfoniumhalogeniden in Form der Bromide oder Iodide in Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid in Gegenwart von Kaliumtert.butanolat oder in Benzen in Gegenwart von KOH umsetzt, im Verfahrensschritt b) als Alkalialkoholate die Natriumverbindungen bei Siedetemperatur des Alkohols einsetzt, im Verfahrensschritt c) die Epoxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Gegenwart von Hexafluoraceton oder Hexachloraceton in halogenierten Lösungsmitteln wie Chloroform oder Methylenchlorid, bei Temperaturen zwischen 0°C und 25°C ausführt, im Verfahrensschritt d) die Grignardierung in einem Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Cu-I-salzen, wie CuCl durchführt und als 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1.1-ketal das Ethylenketal bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C umsetzt, im Verfahrensschritt e) die saure Hydrolyse mit Säuren, wie verdünnter Essigsäure, in mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie Methanol, Aceton oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C oder an sauren Trägern, wie saurem Aluminiumoxid, durchführt und die Veresterung mit Säureanhydriden oder Säurechloriden mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Basen, wie Triethylamin oder Pyridin, gegebenenfalls in Gegenwart von 4-(Dimethylamino)-pyridin bei Raumtemperatur ausführt sowie die 17 $\beta$ -Urethane entweder durch Umsetzung der 17 $\beta$ -Alkohole mit Alkylisocyanaten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder freien oder substituierten Arylisocyanaten in Gegenwart von tertiären Basen, wie Triethylamin, in inerten Lösungsmitteln, wie Benzen, bei Temperaturen zwischen 20°C bis 90°C oder durch Umsetzung der 17 $\beta$ -Alkohole mit Phosgen in inerten Lösungsmitteln, wie Benzen, und anschließende Reaktion mit Aminen erhält.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man die 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-diene
  - 17 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -(4-acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
  - 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxymethyl-17 $\beta$ -phenylaminocarbonyloxy-estra-4,9-dien-3-on,
  - 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-on,
  - 17 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -(4-acetylphenyl)-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
  - 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on bzw.
  - 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -propionyloxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on herstellt.

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein chemisch synthetisches Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I. Derartige Verbindungen sind für die pharmazeutische Industrie von Interesse.

## Charakteristik des bekannten Standes der Technik

11 $\beta$ -arylsubstituierte Estra-4,9-diene sind bereits bekannt. Beispielsweise werden 11 $\beta$ -Aryl-17 $\alpha$ -propinyl- oder 17 $\alpha$ -ethinyl-estra-4,9-dien-3-one in der Patentschrift FR2497807 (EP 57 115), 11 $\beta$ -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X- substituierte Estra-4,9-diene in den Patentschriften DE3506785 (EP 192598) sowie WO88/01686 beschrieben und das 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxy-methyl-estra-4,9-dien-3-on in den Patentschriften DE3504421 sowie EP 190759 erwähnt. Für die letztere Verbindung wird kein Gesamtverfahren zur Herstellung angegeben, werden keine Zwischenverbindungen und keine biologischen Untersuchungsergebnisse publiziert.

Die Einführung der 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>X-Gruppierung erfolgt dabei ausgehend von 11 $\beta$ -arylsubstituierten 17-Ketosteroiden nach dem Verfahren von Hübner, Ponsold, Oettel und Freund (Arzneim. Forsch. 30, 401 [1980]) über ein Spiroepoxid und dessen Spaltung. Die Herstellung der 11 $\beta$ -arylsubstituierten 17-Ketosteroide erfolgt aus 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxy-estr-9(11)-en-17-ketonen durch Grignardreaktion. Dabei reagiert ein Teil des 17-Ketons mit und es entstehen Gemische, die sorgfältig gereinigt werden müssen. Eine Reihe von 11-arylsubstituierten Estra-4,9-dienen wirken antigestagen, indem sie aufgrund einer höheren Affinität zu einem Gestagenrezeptor das natürliche Progesteron, das zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft essentiell ist, vom Rezeptor kompetitiv verdrängen können, ohne selbst eine gestagene Aktivität zu entfalten. Sie lassen sich in Hinblick auf die Verwendung zur postcoitalen Fertilitätskontrolle nutzen.

Die Dosierung der internationale Standardsubstanz RU38486 (Mifepriston®) beim Menschen liegt mit 10 bis 1000 mg pro Tag im Vergleich zu vielen anderen Steroidhormonen recht hoch. Dabei schwankt die Erfolgsquote bei der Anwendung als Abortivum am Menschen zwischen 60 % (in China) und ca. 90 % (in Europa). Da die Verbindung neben der antigestagenen Wirkung auch eine nicht gewünschte antigluco corticoide Wirkung besitzt, ist es wünschenswert, aktivere Verbindungen oder Verbindungen mit einer verbesserten Wirkungsdissoziation zu finden.

## Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung und Beschreibung von neuen Substanzen der allgemeinen Formel I mit verbesserter Wirksamkeit für die Anwendung als postcoitale Fertilitätshemmer.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen der allgemeinen Formel I anzugeben, worin

R einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen Acylrest COR<sup>2</sup> oder Urethanrest CONHR<sup>2</sup>,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und

R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Arylrest darstellen (mit Ausnahme, wenn R<sup>1</sup> = H und R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> bedeuten).

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß man 3-Ketale des Estra-5,(10),9(11)-dien-17-on mit Trimethylsulfoniumhalogenid und Basen in Lösungsmitteln zu 17-Spiro-1',2'-oxiranen umsetzt, diese mit Alkalialkoholaten in absoluten Alkoholen zu den 17 $\alpha$ -Alkoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dienen umsetzt, diese durch Epoxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in die 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxy-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estr-9(11)-en-17 $\beta$ -ole überführt, diese mit 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ketalen und Magnesium nach Grignard in Gegenwart von Cu-I-Salzen zu den 11 $\beta$ -arylsubstituierten 17 $\alpha$ -Alkoxymethyl-estr-9-en-5 $\alpha$ -diolen umsetzt sowie diese unter sauren Bedingungen zu den 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-onen hydrolisiert und aus letzteren die 17 $\beta$ -Ester oder 17 $\beta$ -Urethane von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen herstellt.

Im weiteren Ausbau des Verfahrens wird das 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17-on der Formel II mit Trimethylsulfoniumhalogeniden in Form der Bromide oder Iodide in Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid in Gegenwart von Kalium-tert. butanolat oder in Benzen in Gegenwart von KOH zu dem 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17-spiro-1',2'-oxiran III umgesetzt, das mit Natriumalkoholaten bei Siedetemperatur des entsprechenden absoluten Alkohols (Methanol, Ethanol oder Propanol) zu den 17 $\alpha$ -Alkoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-5(10),9(11)-dienen der allgemeinen Formel IV reagiert. Durch Epoxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Gegenwart von Hexafluoraceton oder Hexachloraceton in Chloroform oder Methylenchlorid, bei Temperaturen zwischen 0°C und 25°C werden die 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -Epoxy-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estr-9(11)-en-17 $\beta$ -ole der allgemeinen Formel V gebildet, die mit 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ethylenketal und Magnesium nach Grignard in Diethylether oder Tetrahydrofuran in Gegenwart von CuCl bei Temperaturen zwischen 0°C und 30°C zu den 11 $\beta$ -arylsubstituierten 17 $\alpha$ -Alkoxymethyl-estr-9-en-5 $\alpha$ -17 $\beta$ -diolen der allgemeinen Formel VI umgesetzt werden. Durch saure Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure in Methanol, Aceton oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 0°C und 80°C oder an sauren Aluminiumoxid, entstehen die 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-one der allgemeinen Formel I, deren Veresterung mit Säureanhydriden oder Säurechloriden mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Triethylamin oder Pyridin, gegebenenfalls in Gegenwart von 4-(Dimethylamino)-pyridin bei Raumtemperatur erfolgt oder deren Umsetzung zu 17 $\beta$ -Urethanen durch Reaktion der 17 $\beta$ -Alkohole mit Alkylisocyanaten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder mit freien oder mit substituierten Arylisocyanaten in Gegenwart von Triethylamin in Benzen bei Temperaturen zwischen 20°C bis 90°C oder durch Reaktion der 17 $\beta$ -Alkohole mit Phosgen in Benzen und anschließender Reaktion mit Aminen erfolgt.

Nach dem Verfahren werden die 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -alkoxymethyl-estra-4,9-diene

- 17 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -(4-acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
- 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxymethyl-17 $\beta$ -phenylaminocarbonyloxy-estra-4,9-dien-3-on,
- 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-on,
- 17 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -(4-acetylphenyl)-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on,
- 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on bzw.
- 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -propionyloxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

hergestellt.

Bei den bisher in der Literatur beschriebenen 11 $\beta$ -arylsubstituierten-17 $\alpha$ -Alkoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen erfolgte die Einführung der 17 $\alpha$ -Alkoxymethylgruppe nach der Einführung der 11 $\beta$ -Arylgruppierung.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist bezüglich der Ausbeute und einer einheitlichen Reaktionsführung besser, erst am C-17 die Alkoxymethylgruppe einzuführen und anschließend am C-11 zu funktionalisieren. Dabei gelangt man durch Veresterung der 17 $\beta$ -Hydroxygruppe zu den Estern, die im Tierexperiment überraschenderweise aktiver sind.

Als Maß der Stärke der antigestagenen Wirkung diente die tierversperimentell ermittelte abortive Wirkung der Substanzen. Zu diesem Zweck wurden weibliche gravide Ratten (positiver Spermiennachweis = 1. Graviditätstag) im Gewicht zwischen 180 g bis 200 g am 5. bis 8. Graviditätstag mit der Testverbindung in Erdnussöl suspendiert subkutan behandelt. Nach Autopsie am 18. bis 20. Graviditätstag wurden die Uteri untersucht. Die abortive Wirkung wurde aus dem Verhältnis von nicht mehr graviden zu gesamten Tieren ermittelt. Für die internationale Standardsubstanz RU 38486 wurde nach dieser Methode eine 100% abortive Wirkung bei einer Dosierung von  $\geq 3$  mg pro Tier über 4 Tage erzielt.

Für die beanspruchten Verbindungen wird eine 100% abortive Wirkung bei einer Dosierung von  $\leq 2$  mg pro Tier über 4 Tage ermittelt. Diese Verbindungen sind tierversperimentell somit wirksamer als der internationale Standard.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch das Formelschema und die Ausführungsbeispiele erläutert.

## Ausführungsbeispiele

### Beispiel 1

Herstellung von 17 $\beta$ -substituierten 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen

#### a) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiran

6,3 g 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17-on werden in 40 ml DMSO suspendiert und mit 8,16 g Trimethylsulfoniumiodid und 5,6 g Kalium-tert. butanolat bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden fügt man erneut 5 mmol Trimethylsulfoniumjodid und 5 mmol Kaliumtert. butanolat hinzu. Nach 5 Stunden gießt man den Ansatz in Eiswasser ein, extrahiert mit Essigester, wäscht die organische Phase mit wäss.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und Wasser, trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engt unter Vakuum ein. Man erhält 6,7 g 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiran als gelbes Öl, das nach einer geraumen Zeit wachsartig erstarrt. Nach einer Wäsche mit Methanol werden Nadeln erhalten.

Schmp. 94°C bis 98°C

$[\alpha]_D = +164^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), TMS als interner Standard:

$\delta$ (ppm): 0,88 (s, 3H, H-18); 2,63–2,90 (m, 2H, ABX-System  $J_{AB} = 5$  Hz, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,23 s und 3,24 (s, je 3H, 2x  $\text{OCH}_3$ ); 5,50 (d, 1H, J = 4 Hz, H-11).

#### b) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol

6,6 g 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiran werden in 60 ml abs. Methanol gelöst und mit 20 ml 3N  $\text{NaOCH}_3$  4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von wäss.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wird mit Essigester extrahiert, neutral gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die organische Phase wird unter Vakuum verdampft. Es verbleiben 6,35 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = +304^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm): 0,88 (s, 3H, H-18); 2,61 (s, 1H, OH); 3,23 (s, 6H, 2x  $\text{OCH}_3$ ); 3,37 (s, 3H, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,15–3,51 (m, 2H, ABX-System  $J_{AB} = 9$  Hz, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 5,53 (s, breit, 1H, H-11).

#### c) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estr-9(11)-en-17 $\beta$ -ol

5,44 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol werden in einer Mischung aus 25 ml Methylenchlorid und 2 ml Pyridin gelöst. Bei 20°C fügt man 2,5 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%ig) und 0,25 ml Hexachloraceton zu, rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur, gibt wäss.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung hinzu und extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase neutral, trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und verdampft unter Vakuum. Das Rohrprodukt wird an 250 g (Aluminiumoxid alkalisch) mit einem Benzen-/Essigester-Gradienten gereinigt. Dabei werden 3,5 g 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-9(11)-en-17 $\beta$ -ol als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D = +21^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ (ppm): 0,88 (s, 3H, H-18); 2,62 (s, 1H, OH); 3,12–3,48 (m, 2H, ABX-System  $J_{AB} = 9$  Hz, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,12 und 3,18 (s, je 3H, 2x  $\text{OCH}_3$ ); 3,35 (s, 3H, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 6,03 (s, breit, 1H, H-11).

#### d) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-11 $\beta$ -(4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol

Zu 607 mg Magnesium in 5 ml abs. Ether tropft man unter Argon 0,2 ml Dibrommethan und anschließend 6,075 g 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ethylenketal in 30 ml abs. THF. Man rührt 2,5 Stunden bei 50°C und kühlt dann auf –20°C ab. Nach Zugabe von 250 mg  $\text{CuCl}$  wird 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und dann 3,79 g 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-9(11)-en-17 $\beta$ -ol in 20 ml abs. THF zugetropft. Nach 2 Stunden Rührung bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit

wäss.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zersetzt. Nach Extraktion mit Essigester wird die organische Phase neutral gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Vakuum verdampft. Man erhält 6,4 g eines Rohproduktes, das an Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/ Essigester-Gradienten gereinigt wird.

Ausbeute: 4,03 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-11 $\beta$ -(4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = -19^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ (ppm): 0,44 (s, 3H, H-18); 1,64 (s, 3H, 11 $\beta$ - $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{-CH}_3$ ); 2,57 (s, 1H, OH); 3,22 und 3,24 2 (s, je 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,11–3,47 (m, 2H, ABX-System  $J_{AB} = 9\text{Hz}$ , 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,30 (s, 3H, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 3,74–4,03 (m, 4H, AA', BB'-System, Ethylenketal); 4,24d (1H, J = 6Hz, H-11); 4,65 (s, 1H, OH); 7,17–7,37 (m, 4 aromatische Protonen, AA', BB'-System).

e) Herstellung von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

2,16 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-11 $\beta$ -(4-(1,1-ethylenedioxyethyl)-phenyl)-estr-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol werden in 50 ml 70%iger Essigsäure bei Raumtemperatur stehen gelassen, danach mit Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert und neutral gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird aus Aceton/Ether und erneut aus Aceton umkristallisiert.

Schmp. 173°C bis 176°C;

$[\alpha]_D = +177^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ (ppm): 0,51 (s, 3H, H-18); 2,57 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,14–3,62 (m, 2H, ABX-System,  $J_{AB} = 10\text{Hz}$ , 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 4,42 (d, 1H, J = 6,5Hz, H-11); 5,78 (s, 1H, H-4); 7,19–7,92 (m, 4 aromatische Protonen, AA', BB'-System).

UV (EtOH):  $\lambda_{\text{max}} = 260\text{nm}$   $\log \epsilon = 4.23$

$\lambda_{\text{max}} = 302\text{nm}$   $\log \epsilon = 4.29$

e) Herstellung von 17 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -(4-acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

217 mg 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on werden in 8 ml Acetahhydrid/Pyridin (1:1) gelöst, mit 100 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase mit verdünnter HCl, Wasser, wäss. Bicarbonat-Lösung und nochmals Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das anfallende Öl wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF<sub>254</sub> mit einem Benzen/Aceton-Gemisch gereinigt. Man erhält 165 mg 17 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -(4-acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on als farblosen Schaum.

$[\alpha]_D = +142^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ (ppm): 0,47 (s, 3H, H-18); 1,98 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ); 2,57 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,79 (d, 2H, J = 4Hz, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 4,44 (d, 1H, J = 6Hz, H-11); 5,78 (s, 1H, H-4); 7,26–7,92 m (4 aromatische Protonen, AA', BB'-System).

Massenspektrum: m/e 476,2665 ( $\text{M}^+$ )

UV (EtOH):  $\lambda_{\text{max}} = 257\text{nm}$   $\log \epsilon = 4.15$

$\lambda_{\text{max}} = 299\text{nm}$   $\log \epsilon = 4.13$

e) Herstellung von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -methoxymethyl-17 $\beta$ -phenylaminocarbonyloxy-estra-4,9-dien-3-on

217 mg 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on werden in 20 ml abs. Benzen gelöst, mit 1 ml Triethylamin und 1 ml Phenylisocyanat versetzt, 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und unter Vakuum eingeeengt. Danach wird mit Chloroform ausgekocht, abfiltriert, die organische Lösung eingeeengt und durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF<sub>254</sub> gereinigt. Man erhält 230 mg Rohprodukt, das aus Aceton umkristallisiert wird.

Schmp.: 225°C bis 230°C;

$[\alpha]_D = +127^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ (ppm): 0,53 (s, 3H, H-18); 2,56 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,87 (d, 2H, J = 5Hz, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ); 4,45 (d, 1H, J = 5,4Hz, H-11); 5,79 (s, 1H, H-4); 6,57 (s, 1H, NH); 7,25–7,92 (m, 9 aromatische Protonen).

Massenspektrum: m/e 434,2451 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}$ )

UV (EtOH)  $\lambda_{\text{max}} = 243\text{nm}$   $\log \epsilon = 4.21$

$\lambda_{\text{max}} = 291\text{nm}$   $\log \epsilon = 4.26$

## Beispiel 2

Herstellung von 17 $\beta$ -substituierten 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen

b) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol

3,63 g 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiran werden in 50 ml abs. Ethanol gelöst und mit 10 ml  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung verdünnt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt (4,2 g) wird durch Chromatographie an Aluminiumoxid mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 3,6 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol als farbloses Öl.

$[\alpha]_D = +118^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)

$\delta$ (ppm): 0,88 (s, 3H, H-18); 1,19 (t, 3H, J = 7Hz, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,62–3,25 (m, 2H, ABX-System,  $J_{AB} = 8,5\text{Hz}$ , 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 3,23 (s, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_3$ ); 3,41–3,62 (q, 2H, J = 7Hz, 17 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5,54 (s, breit, 1H, H-11).

c) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-9(11)-en-17 $\beta$ -ol  
 2,76 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol werden in einer Mischung aus 20 ml Chloroform und 1,5 ml Pyridin gelöst. Bei 20°C werden 2 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 0,2 ml Hexachloracetone zugesetzt und 12 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Bisulfit-Lösung wird mit Chloroform extrahiert, mit wäss. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird an 120 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 1,9 g 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-9(11)-en-17 $\beta$ -ol als farblosen Schaum.

$[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  (ppm): 0,88 (s, 3H, H-18); 1,18 (t, 3H, J = 6,5 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,63–3,53 (m, 2H, ABX-System, J<sub>AB</sub> = 9,5 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 3,12 und 3,18 (s, je 3H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>); 3,39–3,60 (q, 2H, J = 7 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,03 (s, breit, 1H, H-11).  
 Massenspektrum: m/e 3,92, 2829 (M<sup>+</sup>)

d) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethyldioxyethyl)phenyl]-estra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol  
 Aus 607 mg Magnesium und 6,08 g 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ethylenketal in THF wird eine Grignard-Lösung bereitet, die auf –20°C abgekühlt und mit 250 mg CuCl versetzt wird. Man rührt 15 Minuten bei dieser Temperatur und tropft danach 1,9 g 3,3-Dimethyl-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-9(11)-en-17 $\beta$ -ol in 25 ml abs. THF hinzu. Nach 2 Stunden Rührung bei Raumtemperatur wird mit wäss. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zersetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit wäss. Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum verdampft. Das Rohprodukt (6,1 g) wird an Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Es werden 1,43 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethyldioxyethyl)phenyl]-estra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol als farbloses Öl erhalten, das bei –5°C erstarrt.

$[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  (ppm): 0,45 (s, 3H, H-18); 1,22 (t, 3H, J = 7 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,63 (s, 3H, 11 $\beta$ -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,68 (s, 1H, OH); 3,21 und 3,24 (s, je 3H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>); 3,14–3,58 (m, 2H, ABX-Systeme, J<sub>AB</sub> = 9 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 3,40–3,61 (q, 2H, J = 7 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,74–4,03 (m, 4H, AA', BB'-System, Ethylenketal); 4,17 (d, 1H, J = 6,5 Hz, H-11); 4,46 s (1H, OH); 7,12–7,39 (m, 4 aromatische Protonen, AA', BB'-System).

e) Herstellung von 11 $\beta$ -[4-Acetylphenyl]-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-on

1,11 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethyldioxyethyl)phenyl]-estra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol werden in 30 ml 70%iger Essigsäure gelöst und bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Nach Zugabe von verdünnter wäss. NaOH wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das gelbe Öl wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF<sub>254</sub> mit dem Laufmittelgemisch Benzen/Aceton 9:1 gereinigt. Es lassen sich 565 mg 11 $\beta$ -[4-Acetylphenyl]-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-on isolieren, die aus Aceton als glänzende Nadeln kristallisieren. Schmp. 83°C bis 96°C und erneut bei 142°C bis 145°C.

$[\alpha]_D^{20} = +176^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  (ppm): 0,51 (s, 3H, H-18); 1,23 (t, 3H, J = 7 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,57 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,74 (s, 1H, OH); 3,18–3,63 (m, 2H, ABX-System, J<sub>AB</sub> = 9 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 3,44–3,65 (q, 2H, J = 7 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,41 (d, 1H, J = 7 Hz, H-11); 5,78 (s, 1H, H-4); 7,24–7,91 (m, 4 aromatische Protonen, AA', BB'-System).

Massenspektrum: m/e 448, 2632 (M<sup>+</sup>)

UV (EtOH)  $\lambda_{max} = 261 \text{ nm}$  log  $\epsilon = 4,14$

$\lambda_{max} = 301 \text{ nm}$  log  $\epsilon = 4,15$

e) Herstellung von 17 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -[4-acetylphenyl]-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

350 mg 11 $\beta$ -[4-Acetylphenyl]-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-17 $\beta$ -hydroxy-estra-4,9-dien-3-on werden in 10 ml Triethylamin suspendiert, mit 3 ml Acetanhydrid und 112 mg Dimethylaminopyridin versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit verdünnter HCl und Wasser gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel PF<sub>254</sub> mit dem Laufmittelgemisch Benzen/Aceton 9:1 gereinigt. Mit Aceton/Hexan lassen sich 270 mg 17 $\beta$ -Acetoxy-11 $\beta$ -[4-acetylphenyl]-17 $\alpha$ -ethoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on als Schaum gewinnen.

$[\alpha]_D^{20} = +153^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  (ppm): 0,50 (s, 3H, H-18); 1,20 (t, 3H, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,00 (s, 3H, 17 $\alpha$ -OCOCH<sub>3</sub>); 2,57 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,49 (m, 2H, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,82 (m, 2H, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 4,44 (d, 1H, J = 7 Hz, H-11); 5,79 (s, 1H, H-4); 7,06–8,06 (m, 4 aromatische Protonen, AA', BB'-System).

UV (EtOH)  $\lambda_{max} = 257 \text{ nm}$  log  $\epsilon = 4,25$

$\lambda_{max} = 300,5 \text{ nm}$  log  $\epsilon = 4,29$

### Beispiel 3

Herstellung von 17 $\beta$ -substituierten 11 $\beta$ -[4-Acetylphenyl]-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-onen

b) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol

6,6 g 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -spiro-1',2'-oxiran werden in 30 ml n-Propanol suspendiert und mit 15 ml einer 3N NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Lösung versetzt. Es wird ca. 4 Stunden bis zur vollständigen Umsetzung auf dem Wasserbad erhitzt, abgekühlt und mit Ether verdünnt. Die organische Phase wird neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird an Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 6,8 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol als farbloses Öl, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

c) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-9(11)-en-17 $\beta$ -ol

6,8 g 3,3-Dimethoxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\beta$ -ol werden in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Pyridin gelöst und zusammen mit 4 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 0,4 ml Hexafluoracetanmonohydrat bei Raumtemperatur 30 Stunden gerührt. Nach Zugabe von wäss. Bisulfit-Lösung wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Das Öl wird an 180 g Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Es werden 3,9 g 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-9(11)-en-17 $\beta$ -ol als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D = +6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  (ppm): 0,80 (s, 3H, H-18); 0,83 (t, 3H, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,67 (s, 1H, OH); 3,04 und 3,10 (s, je 3H, 2  $\times$  OCH<sub>3</sub>); 3,04–3,44 (m, 2H, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 3,10–3,26 (m, 2H, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 5,95 (s, breit, 1H, H-11).

d) Herstellung von 3,3-Dimethoxy-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethylenedioxyethyl)phenyl]-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol

Zu 560 mg Magnesium in 5 ml abs. Ether fügt man unter Argon 0,2 ml Dibromethan und tropft unter Rühren 5,7 g 1-(4-Bromphenyl)-ethanon-1,1-ethylenketal in 50 ml abs. THF hinzu. Nach 3 Stunden bei 50°C wird auf –20°C abgekühlt, 220 mg CuCl zugegeben und 15 Minuten gerührt. Danach werden 3,25 g 3,3-Dimethoxy-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-9(11)-en-17 $\beta$ -ol in 25 ml THF bei 0°C zugetropft, 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und der Ansatz mit wäss. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zersetzt. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase farblos und neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und verdampft. Das Rohprodukt wird an Aluminiumoxid (alkalisch) mit einem Benzen/Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhält 3,8 g 3,3-Dimethoxy-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethylenedioxyethyl)phenyl]-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol als Öl, das direkt weiterverarbeitet wird.

e) Herstellung von 11 $\beta$ -[4-Acetylphenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

1,7 g 3,3-Dimethoxy-11 $\beta$ -[4-(1,1-ethylenedioxyethyl)phenyl]-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-9-en-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol werden in 50 ml 70%iger Essigsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in Essigester aufgenommen und die organische Phase neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.

Schmp. 103° (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  (ppm): 0,50 (s, 3H, H-18); 0,90 (t, 3H, 17 $\beta$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,56 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 4,43 (d, 1H, J = 6 Hz, H-11); 5,78 (s, 1H, H-4); 7,20–7,95 m (aromatische Protonen, AA', BB'-System).

UV (EtOH)  $\lambda_{max}$  = 258 nm log  $\epsilon$  = 4,29

$\lambda$  = 300 nm log  $\epsilon$  = 4,32

e) Herstellung von 11 $\beta$ -[4-Acetylphenyl]-17 $\beta$ -propionyloxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on

232 mg 11 $\beta$ -[4-Acetylphenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on werden in 8 ml Triethylamin suspendiert, mit 3 ml Propionsäureanhydrid und 50 mg Dimethylaminopyridin versetzt und 20 Stunden bei 20°C stehengelassen. Nach Zugabe von verdünnter HCl wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel mit Benzen/Aceton (6:1) gereinigt. Mit Ether/Hexan werden 160 mg 11 $\beta$ -[4-Acetylphenyl]-17 $\beta$ -propionyloxy-17 $\alpha$ -propoxymethyl-estra-4,9-dien-3-on als fester Schaum erhalten.

$[\alpha]_D = +172^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS)

$\delta$  (ppm): 0,44 (s, 3H, H-18); 0,91 (t, 3H, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,06 (t, 17 $\beta$ -OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,56 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,35 (t, 2H, J = 6,5 Hz, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,64–3,86 (m, 2H, ABX-System, 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>); 4,42 (d, 1H, J = 7 Hz, H-11); 5,77 (s, 1H, H-4); 7,23–7,95 (m, 4 aromatische Protonen, AA', BB'-System).

UV (EtOH)  $\lambda_{max}$  = 256 nm log  $\epsilon$  = 4,36

$\lambda_{max}$  = 300 nm log  $\epsilon$  = 4,36



